

Neuropsychiatrické projevy u intoxikace digoxinem

Štefan Alušík, Zoltán Paluch, Magdalena Lejsková, Věra Jedličková, Tomáš Adámek

1. interní klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice a Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Cíl práce: cílem práce bylo vyhodnotit výskyt neuropsychiatrických změn v souboru hospitalizovaných pacientů s patologickými koncentracemi digoxinu v plazmě a jejich korelaci s ostatními projevy digitalisové intoxikace.

Použitá metoda: provedli jsme analýzu klinických a laboratorních údajů včetně farmakoterapie z dokumentace pacientů hospitalizovaných za posledních 36 měsíců.

Výsledky: u 171 pacientů jsme zaznamenali plazmatické koncentrace nad 2 ng/ml, klinické projevy intoxikace jsme zjistili u 106 pacientů a byly vyjádřeny u všech s plazmatickou koncentrací nad 3 ng/ml. Neuropsychiatrické projevy jsme zaznamenali u 15 % pacientů s patologickými koncentracemi digoxinu v plazmě.

Závěry: neuropsychiatrické projevy jsou nespecifické, jejich diagnóza může být obtížná, zejména u starých nemocných. Menší výskyt v našem souboru je dán retrospektivním hodnocením. Rizikovým faktorem intoxikace byl vysoký věk a porucha renálních funkcí. Vzhledem k současně užívaným lékům se na zvýšených koncentracích digoxinu mohly významně podílet lékové interakce.

Klíčová slova: digoxin, intoxikace, neuropsychiatrické projevy.

Neuropsychiatric manifestations in digoxin intoxication

Aim of study: The aim of the study was to determine the incidence of neuropsychiatric changes in a group of patients hospitalized with pathological plasma digoxin levels and to correlate these changes with other manifestations of digitalis intoxication.

Method: We analyzed clinical and laboratory data including drug therapy data obtained from the medical records of patients hospitalized over the last 36 months.

Results: Plasma digoxin levels above 2 ng/ml were seen in 171 patients, clinical manifestations of intoxication were demonstrated in 106 patients, and present in all patients with plasma levels above 3 ng/ml. Neuropsychiatric manifestations were noted in 15 % of all patients.

Conclusions: Neuropsychiatric manifestations are not specific, and they may be difficult to diagnose, especially in elderly patients. Their lower incidence in our group of patients is due to the retrospective nature of our analysis. Risk factors of intoxication included very old age and renal dysfunction. Because of the concomitant use of drugs, drug interactions may have played a significant role in the elevated digoxin levels.

Key words: digoxin, intoxication, neuropsychiatric manifestations.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(4): 162–165

Úvod

Přes klesající trend digoxin patří stále mezi nejčastěji užívané léky. Digoxin se reverzibilně váže na alfa podjednotku Na/K-ATP-ázy, enzymu, který se nachází v membráně všech buněk a kompletně inhibuje její enzymatickou a transportní funkci. Inhibice tohoto enzymu u neuronů výrazně ovlivní jejich funkci, což může způsobit neurologickou nebo psychiatrickou symptomatologii. Klinická diagnóza digitalisové intoxikace může být obtížná, protože symptomy a EKG změny jsou nespecifické. Na rozdíl od gastrointestinálních a srdečních projevů digoxinové intoxikace jsou neuropsychiatrické projevy méně známé a často jsou připisovány jinému onemocnění, zejména u starých jedinců. Přitom mohou být i prvním projevem digitalisové intoxikace (1). Pomocným faktorem může být sledování plazmatické koncentrace digoxinu. Toxické projevy se mohou vyskytovat i při normálních terapeu-

tických koncentracích a naopak – nemusí být při zvýšených hodnotách. Přesto plazmatická koncentrace digoxinu zůstává důležitým prediktorem digoxinové intoxikace (2). Zajímá nás výskyt neuropsychiatrických projevů intoxikace ve vlastním souboru pacientů s patologickými koncentracemi digoxinu v plazmě a korelace s ostatními klinickými projevy intoxikace.

Pacienti a metody

Vyhodnotili jsme záznamy pacientů hospitalizovaných na naší klinice v letech 2006 až 2008 (36 měsíců), kteří měli plazmatickou koncentraci digoxinu vyšší než 2,0 ng/ml. U všech jsme retrospektivně vyhodnotili klinický a laboratorní nálezy a EKG záznam. Kromě indikace, dávky, doby odběru ve vztahu k plazmatické koncentraci digoxinu, jsme hodnotili hodnoty kreatininu, kalia, věk pacientů, další současné diagnózy a další užívané léky ve vztahu k interakcím.

Sledované parametry jsme současně hodnotili v kontrolní skupině pacientů neužívajících digoxin. Kontrolní skupina byla vybrána a sestavena z dokumentace z roku 2007. Dokumentace byla vybírána tak, jak byly chorobopisy archivovány od začátku roku. Vyřazení byli pacienti užívající digoxin, pacienti v bezvědomí nebo s akutním stavem bezprostředně ohrožujícím život pacienta. Ostatní byli vybíráni ve vztahu k věku a pohlaví tak, aby odpovídali souboru pacientů s toxickými koncentracemi digitalisu.

Normální hodnoty kreatininu v naší laboratoři jsou vztahovány k věku a pohlaví. Horní hranice normy pro věkovou skupinu od 60 do 80 let je 115 μmol/l pro muže, 95 μmol/l pro ženy a ve věkové skupině 80–110 let je to 125 μmol/l kreatininu pro muže a 115 μmol/l pro ženy. EKG záznamy byly vyhodnoceny a interpretovány kardiologem. Pacienti s nekompletní dokumentací a nejasnou dobou poslední aplikace ve vztahu k odběru

vzorku byli vyloučeni z hodnocení. Vyšetření plazmatické koncentrace digoxinu bylo provedeno metodou enzymové imunoeseje za použití komerčních setů (AxSYM Digoxin II assay, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA).

Digoxinová intoxikace je definována jako symptomy a/nebo arytmie asociované s digitalisovou intoxikací, které zmizí po vysazení, resp. snížení dávky nebo léčbě protilátkami proti digoxinu (3, 4). Pokud symptomy přetrvávaly déle než 7 dní po vysazení digoxinu, nebyly dávány do souvislosti s digoxinem (2).

Mezi gastrointestinální projevy intoxikace patří nechutenství, nauzea, zvracení, průjem nebo bolesti břicha. Z neurologických příznaků to jsou: bolesti hlavy, závratě, synkopa, únava, ospalost, svalová slabost, neuralgické bolesti v oblasti tváře. Mentální projevy zahrnují poruchy paměti, dezorientaci, zmatenost, halucinace, delirium a vzácně křeče. Mezi oční projevy patří: neostře vidění, „haló“ efekty, poruchy barevného vidění (žlutě nebo zeleně, méně často červeně, hnědě, modře), přechodná amblyopie, diplopie a skotomy a retrobulbární neuritida. Mezi poruchy rytmu byly zahrnuty: síňová tachykardie s atrioventrikulární bloádou, komorové extrasystoly včetně extrasystolické bigeminie, komorová tachykardie, fibrilace komor, fibrilace síní s pomalou frekvencí komor (pod 60/min), atrioventrikulární blokády, sinusová bradykardie (pod 60/min).

Výsledky

V laboratoři klinické farmakologie 1. interní kliniky FTN v Praze jsme za 36 měsíců provedli 2 963 vyšetření plazmatických koncentrací digoxinu u 2 771 pacientů ambulantně vyšetřených nebo hospitalizovaných na naší klinice. Zvýšená koncentrace digoxinu nad 2 ng/ml (2,6 nmol/l) byla zaznamenána u 251 vzorků (8,5 %) u 222 pacientů (8 %). Po vyloučení pacientů s neúplnou dokumentací nebo nejasnou dobou poslední dávky ve vztahu k odběru bylo k analýze postoupeno 171 patientských záznamů. Jejich charakteristika a nálezy jsou přehledně uvedeny v tabulce 1. Průměrný věk pacientů byl 81 let a téměř 80 % souboru tvořily ženy. Snížené hodnoty kalia jsme zaznamenali pouze u 15 pacientů. Z hlediska dávkování digoxinu, 152 pacientů užívalo 0,125 mg a jen 19 pacientů 0,250 mg denně.

Plazmatické koncentrace digoxinu jsou uvedeny v tabulce 2. Jak vyplývá z tabulky, u 122 pacientů se patologické koncentrace digoxinu pohybovaly v rozmezí od 2,0 do 2,9 ng/ml, což představuje 71,3 % souboru pacientů. Naopak,

hodnoty nad 5 ng/ml mělo jen 12 pacientů (7 %). Celkově u 120 pacientů byly zaznamenány zvýšené hodnoty kreatininu (70,2 %) a jenom 51 pacientů mělo hodnoty kreatininu v normálním rozmezí (29,8 %).

Klinické projevy (minimálně jeden příznak nebo charakteristický EKG nálezn) digitalisové intoxikace mělo 106 pacientů (tabulky 3 a 4) a 65 pacientů (38 %) s patologickými koncentracemi digoxinu nemělo klinické projevy digitalisové intoxikace. Klinické projevy byly vyjádřeny u všech pacientů s plazmatickou koncentrací digoxinu nad 3,0 ng/ml. Na jednoho pacienta připadalo průměrně 2,7 příznaků a EKG nálezů. Žádný z intoxikovaných pacientů nebyl léčen protilátkami proti digoxinu.

Neuropsychiatrické projevy mělo 26 (15,2 %) z celkového souboru pacientů. Jak uvádí tabulka 3, kromě únavy, svalové slabosti a očních příznaků, které byly častější u intoxikovaných, ostatní příznaky se vyskytovaly stejně často nebo i častěji v kontrolní skupině pacientů.

Gastrointestinální a EKG nálezy (tabulka 3): nejčastějším gastrointestinálním projevem u intoxikovaných bylo nechutenství, nauzea a zvracení. EKG nálezy zaznamenaly celé spektrum

poruch častěji se vyskytujících u digitalisové intoxikace. Ve skupině s projevy intoxikace mělo 14 pacientů trvalou kardiostimulaci, což ztěžovalo popřípadě znemožňovalo interpretaci případných EKG poruch charakteristických pro intoxikaci digitalisem. Celkově lze konstatovat, že rozdíly v symptomech i EKG nálezech mezi intoxikovanými a kontrolní skupinou byly výraznější než u neuropsychiatrických projevů.

Farmakoterapie: Současná užívaná léčiva v obou skupinách uvádí tabulka 4. Výrazně častější bylo užívání verapamilu v digoxinové skupině, rozdíl v užívání amiodaronu byl nepatrný.

Diskuze

Za rizikové faktory digitalisové intoxikace jsou pokládány vysoký věk, porucha renálních funkcí, minerálová dysbalance, zejména hypokalemie a interagující preskripce. Zvýšená citlivost na digoxin je popisována i u některých komorbidit v důsledku hypoxemie, hypothyreózy apod. Průměrný věk v našem souboru byl 81 let a ženy v něm měly téměř 80 % zastoupení. Vysvětlení je dvojí: ženy se dožívají vyššího průměrného věku a jsou častěji zastoupeny na interních odděleních. Kromě toho ženy mají menší svalovou

Tabulka 1. Charakteristika souboru pacientů

	Skupina s digoxinem; n = 171	Kontrolní skupina; n = 171
Věk (roky)	81,1 ± 8,7	79,2 ± 6,2
Muži (n, %)	38(22,2)	38(22,2)
BMI	23,8 ± 3,7	27,1 ± 4,6
Digoxin (ng/ml)	2,7 ± 0,7	–
Kreatinin (μmol/l)	168,0 ± 105,22	103,2 ± 37,2
Kalium (mmol/l)	4,5 ± 0,8	4,0 ± 1,3

Tabulka 2. Zvýšené plazmatické koncentrace digoxinu

Plazmatická koncentrace digoxinu (ng/ml)	Počet pacientů; (n = 171)
2,0–2,9	122
3,0–3,9	24
4,0–4,9	13
5,0 a více	12

Tabulka 3. Neuropsychiatrické projevy v porovnávaných souborech

Symptom	Skupina s digoxinem; n = 171	Kontrolní skupina; n = 171
Závratě	9	14
Deprese	6	17
Únava	20	9
Svalová slabost	16	9
Bolesti hlavy	5	4
Delirium (náhlá zmatenost)	7	8
Chromatopsie	3	0
Ostatní oční projevy	2	0

hmotu a menší distribuční objem v porovnání s muži, přičemž dávkování ve většině případů zůstává pro obě pohlaví stejné. V našem souboru převážná většina pacientů užívala dávku 0,125 mg digoxinu denně a jenom necelých 9 % pacientů dávku 0,250 mg denně, která je pro staré pacienty nevhodná. Hypokalemii jsme překvapivě zaznamenali pouze u 11 % pacientů, a to z důvodu pravidelné substituční léčby kaliem nebo kaliem šetřících látek (spironolakton).

Z hlediska zjištěných koncentrací digoxinu (tabulka 2), převážná většina pacientů patřila do skupiny s hodnotami 2–2,9 ng/ml plazmy. V této skupině se nejvíce překrývají pacienti s klinickými projevy intoxikace a pacienti asymptomatictí. V naší skupině 65 pacientů z celého souboru patologických koncentrací digoxinu (38 %) nemělo klinické projevy intoxikace. Ani tento nález není neobvyklý. Williamsonova a spol. měli 40 % asymptomatických pacientů. Marik a Fromm (3) udávají sice pouze 28 %, mají však přísnější kritéria (koncentrace digoxinu od 2,4 ng/ml).

Z klinických projevů intoxikace jsme nejčastěji zaznamenali projevy gastrointestinální a kardiologické, neuropsychiatrické jsme zaznamenali u 26 pacientů, tj. 15 % z celkového souboru a 24,5 % z klinicky manifestních pacientů (tabulky 3, 4).

Neuropsychiatrické symptomy u digitalisové intoxikace obecně nejsou vzácné. V jednotlivých souborech se obvykle pohybují v rozmezí 30–60 %. U 179 intoxikovaných pacientů (omylem léčených digitoxinem a digoxinem), 95 % pacientů udávalo akutní únavu a 65 % mělo psychické poruchy, včetně 12 případů pseudo-halucinací a 4 delirií (5, 6). Mohou se vyskytovat i bez kardiálních a gastrointestinálních projevů a také při normální plazmatické koncentraci digoxinu. Jsou však nespecifické, a proto také u těchto pacientů v průběhu hospitalizace jsme standardním postupem vylučovali jiné možné příčiny, jako jsou hypoglykemie, hyponatremie, traumata, infekce, vaskulární a jiné neurologické a toxikologické příčiny. Je zajímavé, že v našem souboru ošetřující lékař ani v jednom případě neuropsychiatrickou symptomatologii nepřipisoval digitalisové intoxikaci, ani o ní diferenciálně diagnosticky neuvažoval. Na jedné straně to svědčí o malé informovanosti lékařů, na druhé straně jsou to projevy nespecifické, které jsou u starých nemocných velmi časté. Potvrzují to i výsledky z kontrolní skupiny pacientů neužívajících digoxin, u kterých se tyto projevy kromě únavy a svalové slabosti vyskytovaly ještě častěji než ve sledovaném souboru. Například deprese

se v kontrolní skupině vyskytovala téměř třikrát častěji. Ani toto není překvapující nález. Prevalence depresivních nemocí u pacientů na interním oddělení je vysoká a dosahuje 27 %, u žen dokonce 37 % (7). Diagnostické obtíže jsou popisovány i v literatuře, zejména pokud jsou neuropsychiatrické projevy jediným projevem intoxikace (8–10). Správnou diagnózu umožňuje současný výskyt dalších projevů charakteristických pro digitalisovou intoxikaci, podpořených patologickými koncentracemi v plazmě a hlavně odeznění projevů po vysazení, resp. snížení dávky nebo po podání antidota digoxin specifických Fab protilátek.

Leibowitz, a kol. (11) v podobném souboru starých a polymorbidních nemocných jako v našem případě, neurologickou symptomatologii zjistil u 34 % pacientů s klinickými projevy intoxikace. Menší počet neuropsychiatrických projevů v našem souboru včetně očních je nepochybně dán retrospektivním hodnocením. V případě, kdy byla v popředí jiná urgentnější symptomatologie (např. poruchy rytmu, gastrointestinální projevy), nespecifické neuropsychiatrické změny a lehčí oční projevy nemusely být v dokumentaci za-

znamenány. Podobně jako ostatní příznaky i oční symptomy se mohou objevit u pacientů s normální plazmatickou koncentrací digoxinu (12).

Nejčastější příčinou intoxikace v našem souboru bylo nepoznané zhoršení renálních funkcí. Poruchu renálních funkcí jsme zaznamenali u 70 % pacientů. Kreatinin přitom není přesným ukazatelem vzhledem ke svalové atrofii u starých jedinců a ve skutečnosti může být porucha renálních funkcí daleko závažnější než by se usuzovalo z plazmatické koncentrace kreatininu. Proto někteří autoři doporučují vyšetření plazmatické koncentrace digoxinu u každého starého pacienta s poruchou mozkových funkcí, bez ohledu na to, zda v posledním období bylo manipulováno s dávkou digoxinu (13). Do této skupiny projevů intoxikace se zařazují i oční projevy. Typické žlutozelené vidění se obvykle objevuje až při vyšších koncentracích digitalisu, v našem případě nad 4 ng/ml.

U části nemocných mohla být plazmatická koncentrace digoxinu falešně zvýšená, kterou může způsobit digoxin-like imunoreaktivní faktor, zejména u nemocných s poruchou renálních funkcí a také v důsledku užívání spironolaktonu,

Tabulka 4. Gastrointestinální a EKG projevy v porovnávaných souborech

Symptom	Skupina s digoxinem; n = 171	Kontrolní skupina; n = 171
Nechutenství	68	24
Nauzea	29	10
Zvracení	18	15
Průjem	11	0
Bolesti břicha	4	30
Síňová tachykardie s blokádou	11	0
Komorové extrasystoly	9	6
Pokročilý A-V blok	8	0
A-V blok I. stupně	12	6
Sinusová bradykardie	15	5
Fibrilace síní s pomalou frekvencí komor	37	8

Tabulka 5. Současně užívané léky z hlediska možné interakce

Lék	Skupina s digoxinem; n = 171	kontrolní skupina; n = 171
Verapamil	42	2
Spironolakton	41	25
Omeprazol	19	65
Amiodaron	11	8
Aminofylin	11	5
Simvastatin	8	61
Glibenklamid	4	19
Alprazolam	1	–
Roxithromycin	1	–
Isradipin	1	17

který může interferovat se stanovením digoxinu. U námi použité metody (AxSYM) současné užívání spironolaktanu může naopak způsobit falešně nízké koncentrace digoxinu (14).

Na druhé straně se na zvýšení koncentrace digoxinu mohly významně podílet lékové interakce, které dokáží zvýšit koncentrace digoxinu o 50–100% (tabulka 5). V oblasti interakcí má důležitou roli P-glykoprotein (15–17). Z první skupiny inhibitorů P-glykoproteinu byly současně s digoxinem v léčbě fibrilace síní nejčastěji používány amiodaron a verapamil. V našem souboru můžeme na interakce usuzovat u pacientů s normální funkcí ledvin a zvýšenou koncentrací digoxinu, u pacientů s porušenou funkcí ledvin mohly interakce koncentrací digoxinu ještě více zvyšovat. V literatuře autoři předpokládali interakci u 17% klinicky manifestních intoxikací digoxinem (3). V našem souboru se lékové interakce mohly uplatnit vzhledem k polymedikaci daleko častěji, minimálně u 1/3 pacientů s neporušenou funkcí ledvin a normálním dávkováním digoxinu.

Závěr

1. neuropsychiatrické projevy intoxikace digoxinem jsou velmi nespecifické a jejich diagnóza bývá obtížná

2. menší záchyt neuropsychiatrických změn v našem souboru je dán retrospektivním hodnocením
4. u 70% patologických koncentrací digoxinu byla příčinou porucha renálních funkcí, u 30% lékové interakce

Literatura

1. McDonnell Cooke D. The use of central nervous system manifestations in the early detection of digitalis toxicity. *Heart Lung* 1993; 22: 477–481.
2. Abas-Santos F, Carcas JA, Ibanez C, Frías J. Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. *Therapeut Drug Monit*. 2000; 22: 163–168.
3. Marik PE, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am J Med* 1998; 105: 110–115.
4. Williamson KM, Trasher KA, Fulton KB, et al. Digoxin toxicity. An evaluation in current clinical practice. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2444–2449.
5. Lely AH, van Enter CH. Non-cardiac symptoms of digitalis intoxication. *Am Heart J* 1972; 83: 149–152.
6. Lely AH, Van Enter CHJ. Large-scale Digoxin Intoxication. *Br Med J* 1970; 3: 737–740.
7. Rentsch D, Dumont P, Borgacci S, Carballeira Y, Detonnac N, Archinard M, Andreoli Prevalence and treatment of depression in a hospital department of internal medicine. *Gen Hosp Psychiatr* 2007; 29: 25–31.
8. Sagel J, Matisson R. Neuropsychiatric Disturbance as the Manifestation of Digitalis Toxicity. *S Afr Med J* 1972; 46: 512–514.
9. Song YH, Terao T, Shiraishi Y, Nakamura J. Digitalis Intoxication Misdiagnosed as Depression- Revisited. *Psychosomatics* 2001; 42: 369–370.

10. El-Mallakh RS, Hedges S, Casey D. Digoxin encephalopathy presenting as mood disturbance. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 82–83.

11. Leibovitz A, Rosin L, Gil I, Berant A, Habet B. Digoxin Intoxication in Patients of a Geriatric Hospital: A Second Look 10 Years After. *J Aging Pharmacother* 2003; 13: 29–35.

12. Butler VP Jr, Odel JG, Rath E, et al. Digitalis Induced Visual Disturbances with Therapeutic Serum Digitalis Concentrations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 676–680.

13. Greenaway JR, Abuaisha B, Bramble MG. Digoxin toxicity presenting as encephalopathy. *Postgrad Med J* 1996; 72: 367–368.

14. Steimer W, Muller C, Eber B. Digoxin Assays: Frequent, Substantial, and Potentially Dangerous Interference by Spironolactone, Canrenone, and Other Steroids. *Clin Chem* 2002; 48: 507–516.

15. Horn JH, Hansten PD. Drug interactions with Digoxin: The role of P-glycoprotein. <http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2004/2004-10/2004-10-4618>.

16. Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. Inhibition of P-Glycoprotein-Mediated Drug Transport. A Unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation* 1999; 99: 552–557.

17. Englund G, Hallberg P, Artursson P, Michaelsson K, Melhus H. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC Med* 2004; 2: 8.

doc. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

*I. interní klinika FTN-IPVZ, Praha
Václavská 800, 140 59 Praha 4-Krč
stefan.alusik@ftn.cz*
